

Der Einfluß von Methylglukaminjohthamat auf die örtliche Hirnrindendurchblutung der Katze.

Beobachtungen bei Normo- und Hypocapnie im Vergleich zur isolierten Wirkung einer Hyperventilation.

vorgelegt von
Wolf-Rüdiger Palmer

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität
(Direktor: Prof.Dr.med.K.Schürmann)

Der Einfluß von Methylglukaminjotha-
lamat auf die örtliche Hirnrinden-
durchblutung der Katze.

Beobachtungen bei Normo-
und Hypocapnie im Vergleich zur
isolierten Wirkung einer Hyper-
ventilation.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Wolf-Rüdiger Palmer
aus Gleiwitz

Mainz 1971

Dekan: Prof. Dr.med. et dent. W.Ketterl

Referent: Prof. Dr.med. K. Schürmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	1
	Jodierte Röntgenkontrastmittel zur cerebralen Angiographie		1
	1. Frühere Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse		1
	2. Spezielle Struktur, Verwendung und Nebenwirkungen von Methylglukaminjohthalamat		3
	Die normale Regulation der Hirndurchblutung		3
	1. Blutdruck		3
	2. Blutgase und pH		4
	3. Neurogene Mechanismen		5
	Fragestellung		5
II.	Material und Methodik		6
	Versuchsobjekt		6
	Versuchsablauf		6
	1. Narkose und Präparation		6
	2. Gemessene Parameter		7
	3. Kontrastmittelinjektion		11
	4. Zeitplan		13
	Statistische Methodik		15
III.	Ergebnisse		16
	A. Durchblutungsverhalten		16
	1. rCBF nach Injektion von Methylglukaminjohthalamat unter Normocapnie		16
	2. rCBF nach Injektion von Methylglukaminjohthalamat unter Hypocapnie		20
	3. rCBF unter dem isolierten Einfluß der Hypocapnie		25
	B. Blutdruckverhalten		27
IV.	Diskussion		28
	Kontrolle der Parameter		28
	Kontrastmittelinjektion		29
	1. Beeinflussung der Hirndurchblutung		29
	2. Beeinflussung des Blutdrucks		30
	Hypocapnie-Wirkung		31
	Klinische Verwertung der Ergebnisse		33
V.	Zusammenfassung		34
VI.	Literaturverzeichnis		36

I. Einleitung =====

Die cerebrale Angiographie nimmt heutzutage in der klinischen Diagnostik einen wichtigen Platz ein. Auch dient sie zur qualitativen Bestimmung der Hirndurchblutung (Literatur bei TÖNNIS und SCHIEFER 75). Es ist jedoch nicht völlig geklärt, welchen Einfluß das angiographische Kontrastmittel selbst auf die Hirndurchblutung hat. Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Literatur über entsprechende experimentelle und klinische Befunde einer Revision unterzogen und die folgende Versuchsserie durchgeführt.

Jodierte Röntgenkontrastmittel zur cerebralen Angiographie

1. Frühere Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse

Bei der cerebralen Angiographie können sowohl leichte Nebenwirkungen wie auch ernste Zwischenfälle durch die angewandten Kontrastmittel verursacht werden. An geringeren Nebenwirkungen werden u.a. beschrieben: Migräne (HUBER und HANDS 35), Sehstörungen, Verwirrtheit und Hitzeempfindungen (HINCK und DOTTER 32), flüchtige Hemiparesen (LUNDERVOLD und ENGESET 54), Asystolie und Bradykardie (FISCHER und ECKSTEIN 14, LINDGREN und TÖRNELL 53, LYNCH et al. 55). Weitere Untersuchungen und Literatur finden sich u.a. bei FISCHER (15). Über ernste Zwischenfälle berichten HINCK und DOTTER (32). Dazu gehören auch anaphylaktische und idiosynkratische Reaktionen. Eine Zusammenstellung von klinischen Beobachtungen während der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln allgemein gibt DE NOSAQUO (11).

Während der cerebralen Angiographie finden auch EEG-Veränderungen statt (INGVAR und SÖDERBERG 36, LUNDERVOLD

und ENGESET 54). Ferner konnte durch intravenöse Injektion von Farbstoffen experimentell nachgewiesen werden, daß jodierte Röntgenkontrastmittel je nach Konzentration und Applikationszeit die Blut-Hirnschranke angreifen und zerstören (BROMAN und OLSSON 8, HILAL 31, HINCK und DOTTER 32).

Die Art der direkten Wirkung jodierter Kontrastmittel auf die Hirngefäße ist umstritten. Unter anderen veröffentlichten INGVAR und SÖDERBERG (36) Experimente, die auf eine Vasokonstriktion als Reaktion der Hirngefäße schließen ließen. Spätere Untersuchungen zeigten, daß jodierte Kontrastmittel nur dann eine Vasokonstriktion verursachen, wenn bereits durch die vorangegangene Traumatisierung der Gefäße ein Spasmus ausgelöst wurde. Eine Injektion des gleichen Kontrastmittels in "normale" Blutgefäße erzeugt keinen Spasmus (RAYNAR und ROSS 64). Mikroskopische Beobachtungen der pialen Gefäße zeigten dagegen eine sofortige, mehr oder weniger starke, vorübergehende Gefäßerweiterung als Reaktion auf die Injektion von jodierten Kontrastmitteln in die A. carotis (BLOOR et al. 5, BROWNE und STERN 9, HUBER und HANDS 35, SCHMIDT 68).

Die besonders in den letzten zwanzig Jahren entwickelten verschiedenartigsten Methoden zur Messung der gesamten und örtlichen Durchblutung zeigten in Übereinstimmung mit den mikroskopischen Beobachtungen eine vorübergehende cerebrale Durchblutungssteigerung (HILAL 31, HUBER und HANDS 35, INGVAR und LYONS 38, KAGSTRÖM et al. 41,42, LINDGREN und TÖRNELL 52, WÜLLENWEBER et al. 77). Aus diesen Untersuchungen geht außerdem hervor, daß der dilatatorische, die Durchblutung steigernde Effekt der jodierten Kontrastmittel abhängig ist von

- a) der chemischen Konstitution des verwendeten Kontrastmittels (LINDGREN und TÖRNELL 52, KAGSTRÖM et al. 41,42)
- b) der pro Zeiteinheit injizierten Menge (BROMAN und OLSSON 8, HUBER und HANDS 35, KAGSTRÖM et al. 41).

Die Angaben über die Dauer der bei der cerebralen Angiographie auftretenden Vasodilatation sind u.a. folgende:

- a) Maximale Durchblutungssteigerung $1/2$ bis 1 Minute nach der Injektion mit folgendem langsamen Abfall (KAGSTRÖM et al.42)
- b) Dilatation kleiner Arterien 1 bis 2 Minuten lang (HUBER und HANDS 35)
- c) Steigerung der lokalen cerebralen Durchblutung 2 bis 3 Minuten lang (INGVAR und LYONS 38, WÜLLENWEBER et al.77).

2. Spezielle Struktur, Verwendung und Nebenwirkungen von Methylglukaminjohthalamat*

Das zur Zeit meist verbreitete Kontrastmittel für die cerebrale Angiographie, Conray-60 ist von der chemischen Konstitution her das Methylglukaminsalz des 5-Acetyl-amino-2,4,6 trijodisophtalsäuremethylamid-(3). Es liegt in 60-prozentiger Lösung vor und hat einen Jodgehalt von 282 mg pro ml Flüssigkeit. Die Viskosität bei $37,5^{\circ}\text{C}$ beträgt 1,19 cP.

Über eine relativ geringe Toxizität des Methylglukaminjohthalamats berichten u.a. HINCK und DOTTER (32).

Die normale Regulation der Hirndurchblutung

1. Blutdruck

Im Jahre 1938 wurde von FOG (17) die Autoregulationsfähigkeit der Hirndurchblutung anhand von Beobachtungen pialer Gefäße beschrieben und von zahlreichen Autoren in der Folgezeit experimentell bestätigt (CARLYLE und GRAYSON 10, FREEMAN 18, GURDJIAN und THOMAS 22, HÄGGENDAL und JOHANSSON 24, HARPER 27, HEDLUND et al. 29, LASSEN 48, RAPELA und GREEN 63, WÜLLENWEBER et al.77). Diese Eigenschaft besteht in der Fähigkeit des Gehirns, seine Durchblutung

*Conray-60; hergestellt von der Fa.BYK-Gulden-Lomberg GMBH Konstanz

unabhängig von den Schwankungen des Perfusionsdruckes aufrecht zu erhalten. Bei der Katze besteht die Autoregulation der Hirngefäße innerhalb eines Blutdruckbereiches von 50 bis 160 Torr (FREEMAN 18). CARLYLE und GRAYSON (10) beobachteten eine konstante Hirndurchblutung auch noch nach Senkung des arteriellen Mitteldruckes auf 40 Torr. Eine Störung der Autoregulation bis zum völligen Aussetzen, d.h. blutdruckpassiven Verhalten der Hirndurchblutung, kann auch als Folge einer arteriellen Hypoxie zustande kommen (HÄGGENDAL und JOHANSSON 24). Eine Zusammenfassung der Theorien über die Mechanismen der Autoregulation gibt ZWETNOW (78).

2. Blutgase und pH

Bekannterweise bewirkt die Erhöhung des arteriellen PaCO_2 eine cerebrale Durchblutungssteigerung, während eine Hypocapnie eine Erniedrigung der Hirndurchblutung zur Folge hat (FLOHR et al. 16, HÄGGENDAL und JOHANSSON 24, HARPER 27, HARPER und McDOWALL 28, KETY und SCHMIDT 43, MILLER et al. 57, PLUM et al. 62, REIVICH 65 und viele andere). Wird eine Hypocapnie über Stunden durch Hyperventilation aufrechterhalten, so bleibt die örtliche Hirndurchblutung auf dem gleichen niedrigen Niveau (HÄGGENDAL und JOHANSSON 24, McDOWALL und HARPER 56). Während SHALIT et al. (70) nervöse Zentren des Hirnstammes für die Reaktivität der Hirngefäße auf PaCO_2 -Änderungen verantwortlich machen, sehen SEVERINGHAUS und LASSEN (69) in örtlichen stoffwechselbedingten Variationen des pH im Gefäßmuskel den Mechanismus für diese Reaktivität.

Nach Experimenten an Katzen und Hunden hat eine akute oder eine länger dauernde metabolische arterielle Acidose oder Alkalose keinen Einfluß auf die corticale Durchblutung (BETZ et al. 3, HARPER und BELL 26, HARPER und McDOWALL 28, LAMBERTSEN et al. 47). Es wurde ferner nachgewiesen, daß

pH-Änderungen im Liquor cerebrospinalis von 7,1 auf 7,59 (PLUM et al. 62) die cerebrale Durchblutung über einen Zeitraum von drei bis vier Stunden nicht signifikant beeinflussen (AGNOLI 1, Mc DOWALL und HARPER 56).

Physiologische Schwankungen des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut haben normalerweise keinen nennenswerten Einfluß auf die Hirndurchblutung (HÄGGENDAL 23, NOEL und SCHNEIDER 60).

3. Neurogene Mechanismen

Die Rolle, die eine autonome Innervation der cerebralen Gefäßmuskulatur spielt, läßt sich nach veröffentlichten Untersuchungen der Jahre 1959 bis 1969 folgendermaßen kurz charakterisieren. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von NELSON und RENNELS (58) bewiesen die Anwesenheit von Nervenfasern und Endplatten in den Wänden von Hirnarteriolen bei der Katze. WÜLLENWEBER (76) und JAMES et al. (39) beobachteten Veränderungen der Hirndurchblutung bei Sympathektomie, Vagotomie und elektrischer Reizung des autonomen Nervensystems. Der Überzeugende Nachweis einer nervalen Regulation der Hirndurchblutung fehlt jedoch (LASSEN 51, SOKOLOFF 73).

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderungen der örtlichen Hirnrindendurchblutung der Katze zu untersuchen, die innerhalb von 60 Minuten nach einer langsamen Injektion (innerhalb von 4 Sekunden) von 0,8 ml einer 60% igen Lösung Methylglukaminjohthalamats in die Arteria carotis communis stattfinden. Ferner soll geprüft werden, ob eine vorangegangene Injektion - wie oben beschrieben - die Reaktionsfähigkeit der Hirngefäße auf Hypocapnie beeinflusst oder beeinträchtigt. Schließlich wird untersucht, ob eine solche Injektion die örtliche Hirnrindendurchblu-

tung dann verändert, wenn sie unter den Bedingungen einer Hypocapnie durchgeführt wird.

II. Material und Methodik

=====

Versuchsobjekt

Es werden 26 nicht ausgewählte, äußerlich gesunde Hauskatzen beiderlei Geschlechts verwendet. Das Körpergewicht der Versuchstiere schwankt zwischen 1,5 und 4,3 kg (im Mittel $2,1 \pm \text{SD } 0,6$ kg). An fünf Tieren wird lediglich die PaCO_2 -Reaktivität der Hirnrindendurchblutung untersucht. An den übrigen 21 Tieren werden folgende Parameter gemessen:

- örtliche Hirnrindendurchblutung (rCBF) nach Conray-Injektion unter Normocapnie bei 16 Tieren;
- rCBF nach Conray-Injektion unter Hypocapnie bei 15 Tieren;
- PaCO_2 -Reaktivität bei sämtlichen 21 Tieren.

Versuchsablauf

1. Narkose und Präparation

Die Narkose erfolgt durch intraperitoneale Injektion von 40 mg Pentobarbital pro kg Körpergewicht. 15 bis 20 Minuten nach Injektion des Barbiturats werden die Arteria und Vena femoralis einseitig freigelegt und mit einem Polyäthylenkatheter (äußerer Durchmesser 1,8 mm) zur Blutdruckmessung und PaCO_2 -Bestimmung bzw. zur Drogeninjektion versehen. Die Durchgängigkeit der Katheter wird durch regelmäßige Spülung mit ca. 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung mit 300 USP-E Heparin erhalten.

Weiterhin wird in üblicher Weise eine Tracheotomie angelegt. Bei der Einführung und Befestigung des Tracheostomas wird so vorgegangen, daß eine stärkere Reizung des N. vagus

unterbleibt. Nach Relaxierung durch intravenöse Suxamethonium-Gabe wird das Tier mit einer Starling-Pumpe (Typ 74052, Fa.Braun, Melsungen) normoventiliert. Die Relaxierung wird durch periodische i.v.Gaben von Suxamethonium in Abständen von 10 Minuten aufrechterhalten.

Nach Beginn der Beatmung wird die freigelegte rechte A. lingualis mit einem dünnen Polyäthylenkatheter kanalisiert. Dieser Katheter wird bis zur Einmündung in die A.carotis communis vorgeschoben. Er dient zur Injektion des Kontrastmittels und der ^{85}Kr -Lösung (siehe unten). Anschließend wird das Tier in Bauchlage gebracht und der Kopf in einer Kopfhalterung nach INGVAR befestigt. Nach Abpräparieren der Weichteile auf der rechten Kopfseite wird mit einem Zahnarztbohrer (Fa.Kaltenbach & Voigt, Leutkirchen) eine kreisförmige osteoclastische Craniotomie angelegt. Die Knochenränder werden mit Knochenwachs abgedichtet. Die Dura über den freigelegten Gyri supra- und ectosylvicus medii wird sternförmig zurückgeklappt und die Rinde mit einer 6μ dicken Hostaphan-Folie (Fa.Kalle AG, Wiesbaden) vollständig bedeckt. Es wird streng darauf geachtet, daß die so bedeckte Fläche ohne Blut oder Luftblasen ist. Im Übrigen wird jede Berührung der Hirnoberfläche während der Präparation sorgfältig vermieden. Über der freigelegten Hirnoberfläche wird das zur Messung der örtlichen Hirnrindendurchblutung dienende Zählrohr angebracht (siehe unten).

2. Gemessene Parameter

- a) Der Blutdruck wurde mit einer Druckkammer (P 23 D, Statham, Puerto Rico) über ein Elektromanometer (Fa. Hellige, Frankfurt/Main) gemessen.
- b) Mit einem Infrarotanalysator (Uras Typ 4, Fa.Hartmann & Braun AG, Frankfurt/Main) wird der endexpiratorische CO_2 -Gehalt der Atemluft der Katze gemessen und gemeinsam

mit dem Blutdruck kontinuierlich registriert
(Schnellschreiber Helcoscriptor He 86, Fa.Hellige,
Frankfurt/Main).

- c) Nach Abnahme von jeweils 0,3 bis 0,4 ml Blut aus der
A. femoralis werden PaCO_2 und ApH nach dem Astrup-
Micro-Verfahren (Astrup-Micro-Equipment, Typ AME 1,
Fa.Radiometer, Copenhagen) zum Zeitpunkt jeder Durch-
blutungsmessung bestimmt.

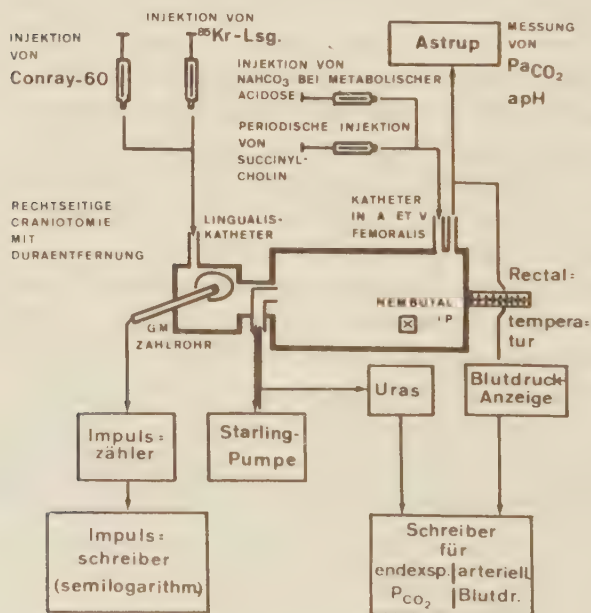


Abb.1 Überblick über die operativen Eingriffe am Versuchstier und die Anordnung der Apparaturen

Dadurch wird dafür Sorge getragen, daß der für die Katze normale PaCO_2 von 30 Torr (FINK und SCHOOLMAN 13, GRANHOLM und SIESJÖ 20, SPØRENSEN 72) während der Normocapnieperiode erhalten bleibt. Als Hypocapnie wird bei allen Tieren ein Wert um 19 Torr eingestellt. Der normale Wert des ApH der Katze liegt bei etwa 7,38 (BLÖSCH 4, FINK und SCHOOLMAN 13, GRANHOLM und SIESJÖ 20). Im Laufe der Versuche auftretende pH-Abfälle werden durch intravenöse Natriumbicarbonatlösung nach Bedarf kompensiert.

- d) Zur fortlaufenden Kontrolle der Körpertemperatur dient ein rectal eingeführtes Quecksilberthermometer. Abweichungen von der angestrebten Körpertemperatur von 37°C werden durch ein elektrisches Heizkissen bzw. durch Auflegen eines Eisbeutels korrigiert.
- e) Zur Messung der örtlichen Durchblutung eines umschriebenen Bezirkes der ca. 1,5 mm dicken Katzenhirnrinde dient wie auch bei anderen Autoren (BROCK 6, FREEMAN 18, HARPER 27, LASSEN 50) die von LASSEN und INGVAR (37,49) entwickelte $^{85}\text{Krypton}$ -beta-Clearance Methode. Dabei wird das in physiologischer Kochsalzlösung gelöste, chemisch inerte Isotop $^{85}\text{Krypton}$ (Fa. Mauler Nukleonik GmbH., Solingen) in Form einer protrahierten Injektion (4 bis 6 Sekunden Dauer) über den A. lingualis-Katheter in die A. carotis injiziert. Die Ankunft des Isotops in der Hirnrinde sowie der darauffolgende Auswaschvorgang werden mit einem mit Blei abgeschirmten Geiger-Müller-Zählrohr (Typ MB4H, Fa. 20th Century Electronics, Croyden/England) und einem Zählgerät (Fa. Meditronic, Copenhagen) fortlaufend registriert (Schreiber HKS2, 170 L LIN.F. Fa. Dr. Ing. W. Höfler). Dabei wird ein Rindenareal mit einem Durchmesser von etwa 8 mm erfasst.

Die erhaltenen Auswaschkurven stellen eine Summe multiexponentieller Funktionen (KETY 44,45; LASSEN 50) dar, die

hinreichend genau durch zwei bis drei Komponenten beschrieben werden können. Zur Auswertung solcher Auswaschkurven dient das von LASSEN und INGVAR (49) angegebene und von HJEDT-RASMUSSEN et al. (33) modifizierte graphische Verfahren (Abb.2). Als Blut-Hirn-Verteilungskoeffizient wird der Wert $\lambda = 0,98$ gewählt (HEIPERTZ 30).

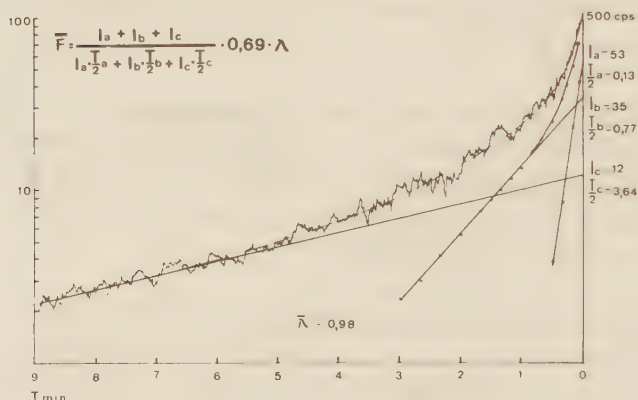


Abb.2. Graphische Auswertung. Die Auswaschkurve - Impulszahl als Funktion der Zeit - wird in einem semilogarithmischen Koordinatensystem mit der Impulszahl (cps) in logarithmischem Maßstab geschrieben. I_a, b, c geben die Impulshöhe der einzelnen Komponenten a, b , und c zu Beginn des Auswaschvorganges an, $T/2 a, b, c$ deren Halbwertszeiten. $\bar{F}$ steht für "mittlere örtliche Hirnrindendurchblutung".

Die rCBF wird in Millilitern pro Gramm Gewebe in der Minute (ml/g.min) ausgedrückt. Sie stellt einen zeitlichen Mittelwert über 10 Minuten dar. Bei der Messung wird dafür Sorge getragen, daß im erfaßten Feld keine größeren Gefäße verlaufen, die die Auswaschkurven durch das Auftreten von sogenannten "vaskulären Peaks" (EKSTRÖM-JODAL et al.12, LASSEN 50)

beeinträchtigen könnten.

3. Kontrastmittelinjektion

Die für die Durchführung der cerebralen Angiographie empfohlenen Kontrastmittelmengen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab.1. Klinische Kontrastmitteldosen. Überblick über in der klinischen Praxis übliche Kontrastmittelmengen.

Autoren	Kontrastmitteldosis
GREITZ und WEISS (21)	6 ml in 1-2 sec
FISCHER und ECKSTEIN (14)	7 ml
APPLEBY und GRYSPEERDT (2)	9 ml
KOPA et al. (46)	9 ml in 1-1,5 sec
LUNDERVOLD und ENGESET (54)	10 ml
WÜLLENWEBER et al. (77)	10 ml
Prospekt der Conray-Herstellerfirma	6-10 ml in "wenigen Sekunden"

Sie schwanken zwischen 6 und 10 ml. Die Gesamtmenge Blut im menschlichen Gehirn ist etwa 100 ml (NYLIN et al. 61). Wenn diese Verhältnisse auf das Katzenhirn übertragen werden, das ein Blutvolumen von etwa 0,5 ml (SKLAR et al. 71) hat, ergibt sich eine Kontrastmitteldosis von 0,03 bis 0,05 ml. Bei diesen niedrigen Dosierungen sind bei der Katze (und auch bei anderen Versuchstieren) keine Durchblutungsveränderungen zu erwarten, wie aus Tabelle 2 hervorgeht. Aus diesem Grund wird eine deutlich höhere Injektionsmenge gewählt, die jedoch unterhalb der toxischen Schwelle liegt: Innerhalb von 4 Sekunden werden 0,8 ml der 60 % igen Lösung

des Methylglukaminjothalamats manuell durch den A.lingualis-Katheter injiziert.

Tab.2. Experimentelle Kontrastmitteldosen. Intracarotidale Kontrastmittelinjektion im Tierversuch.

Kontrastmittel	Versuchsobjekt	Dosis	beobachteter Effekt	Autoren
Hypaque 50%	Hund 3,5-7,6 kg	0,05-0,2 ml	schwache CBF-Erhöhung	KAGSTRÖM et al. (42)
Conray-60	Hund 21-28 kg	2-3 ml	Blutdruck-Beeinflussung	HILAL (31)
"	"	5 ml	Niederbrechen der Blut-Hirn Schranke	"
"	"	25 ml	"least convulsion dose"	"
Hypaque 45%	Katze 1,5-4 kg	0,4 ml	keine signifikante CBF-Erhöhung	KAGSTRÖM et al. (41)
Hypaque	Katze	3 ml	verlängerte Dauer eines mechanisch erzeugten Spasmus	RAYNAR und ROSS (64)
Isopaque 45%	Kaninchen 3 kg	2 ml	ECG in 1/3 der Fälle mäßig abnormal	LUNDERVOLD und ENGESET (54)

Um durch Kältereize und Viskositätsänderungen bedingte Einflüsse des Kontrastmittels auf die örtliche Hirnrindendurchblutung auszuschalten, wurde die Injektionslösung

jeweils auf 37°C angewärmt.

4. Zeitplan

Nach vollendeter Craniotomie wird das Tier zur Sicherung stabiler Ausgangsbedingungen während 60 Minuten in Ruhe gelassen. Dann werden zunächst drei Bestimmungen des Kontrollwertes für die örtliche Hirnrindendurchblutung in Abständen von 15 Minuten durchgeführt. In Anschluß daran erfolgt die erste Kontrastmittelinjektion - unter Normocapnie - zum Zeitpunkt t_0 . Nach 1 Minute (t_{0+1}), 15 Minuten (t_{0+15}), 30 Minuten (t_{0+30}) und 45 Minuten (t_{0+45}) wird die rCBF erneut gemessen. Nach Abschluß der letzten dieser Messungen (60 Minuten nach Kontrastmittelinjektion) wird - im Laufe von 5 Minuten - durch Umstellung der Beatmungspumpe der PaCO_2 auf 19 Torr gesenkt. 65 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion (5 Minuten nach Beginn der Hyperventilation) erfolgt die erste rCBF-Messung unter Hypocapnie. Alle darauffolgenden rCBF-Messungen werden ebenfalls bei gesenktem PaCO_2 durchgeführt, 20 und 30 Minuten nach Hyperventilationsbeginn. Diese drei letzten rCBF-Messungen dienen sowohl zur Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der Hirngefäße auf die Hypocapnie - nach vorausgegangener Kontrastmittelinjektion - als auch als Ausgangswerte für den folgenden Teil des Versuches, bei dem die Wirkung einer Kontrastmittelinjektion unter Hypocapnie geprüft werden soll.

Zum Zeitpunkt t'_0 , 35 Minuten nach der ersten Durchblutungsmessung unter Hypocapnie, wird eine erneute Kontrastmittelinjektion - nun unter Hypocapniebedingungen - durchgeführt. Im Anschluß an diese Injektion wird die rCBF nach 1 Minute (t'_{0+1}), 10 Minuten (t'_{0+10}), 20 Minuten (t'_{0+20}) und 30 Minuten (t'_{0+30}) bestimmt. Danach wird das Tier durch intravenöse Injektion von Kaliumchlorid geopfert.

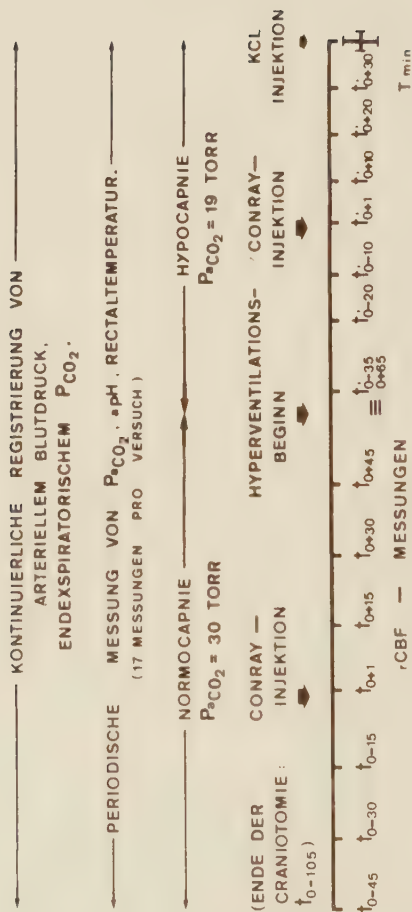


Abb.3. Gliederung des Versuches und zeitliche Folge der rCBF-Messungen.

Die isolierte Wirkung der Hyperventilation auf die örtliche Hirndurchblutung wird zu Vergleichszwecken an fünf Katzen bestimmt, bei denen keine Kontrastmittel-injektion durchgeführt aber sonst der gleiche Zeitplan eingehalten wurde, wie oben beschrieben und in Abbildung 3 dargestellt.

Statistische Methodik

Es wird von folgender Sach-Null-Hypothese ausgegangen: Methylglukaminjohthalamat bewirkt keine Erhöhung der örtlichen Hirnrindendurchblutung der Katze in einem Zeitraum von 1 Minute bis 55 (40) Minuten nach der Injektion sowohl bei einem normalen PaCO_2 (30 Torr) als auch unter Hypocapnie. Zur Klärung der Sach-Null-Hypothese werden eine Rangvarianzanalyse (Friedman-Test) und die sog. "Multiplen Vergleiche" nach WILCOXON und WILCOX (67) herangezogen. Das mathematische Vorgehen wird im folgenden kurz erläutert.

- a) Rangvarianzanalyse. Dazu wird zunächst jedem Meßwert des i-ten Tieres zum j-ten Zeitpunkt eine Rangzahl r_{ij} zugeordnet. Des weiteren wird $\sum R_j^2$ errechnet, wobei $R_j = \sum_{i=1}^n r_{ij}$ ist.

Sodann ergibt sich

$$V = \frac{\sum_{j=1}^k R_j^2}{n \cdot k} - 3n(k+1)$$

wobei k die Anzahl der Meßzeitpunkte und n die Anzahl der Tiere ist. Es wird geprüft, ob V statistisch signifikant mit $p < 0,01$ oder statistisch auffällig mit $p < 0,05$ ist.

- b) Multiple Vergleiche nach WILCOXON und WILCOX. Es werden die Differenzen der Rangsummen zu den angegebenen Zeitpunkten gebildet und in Tabellenform zusammengestellt (Tab.3 und 6).

Sofern V signifikant ist, wird gezeigt, zu welchen Zeitpunkten während des Versuchsablaufs signifikante Veränderungen auftreten.

Zum Vergleich der Wirkung des Kontrastmittels mit der einer isolierten Hypocapnie wird eine weitere Sach-Null-Hypothese aufgestellt: Eine Verringerung des PaCO_2 von ca. 30 auf ca. 19 Torr hat keine Erniedrigung der örtlichen Hirnrindendurchblutung der Katze zur Folge. Die Klärung dieser Hypothese erfolgt wie oben.

III. Ergebnisse

=====

A. Durchblutungsverhalten

1) rCBF nach Injektion von Methylglukaminjohthalamat unter Normocapnie

Die unter Normocapnie erhaltenen Durchblutungswerte sind in der Abbildung 4 dargestellt, zugrunde liegen die Meßdaten der Tabelle 3.

Eine Analyse der Abbildung 4 zeigt, daß die Durchblutungswerte innerhalb eines weiten Bereiches streuen. 1 Minute nach der Kontrastmittelinjektion besteht eine Tendenz zur Durchblutungssteigerung, die noch nach 15 Minuten erkennbar ist. Allerdings fällt bei zwei Tieren, die nach der Injektion zunächst eine erhebliche Durchblutungssteigerung aufwiesen, die Durchblutung bereits 15 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion wieder ab. Schon zu diesem Zeitpunkt und besonders bei den folgenden Werten (nach 30 und 45 Minuten) werden stärkere rCBF-Schwankungen bei den einzelnen Tieren erkennbar.

Die im Rahmen der statistischen Auswertung der Ergebnisse durchgeführte Rangvarianzanalyse ergibt bei $\Sigma R_j^2 = 47206$,

n = 16 und

k = 8 (s.S.15)

Tab.3. Durchblutungswerte nach Kontrastmittelinjektion und Hyperventilation

Vers.	t	t-0-45	t-0-30	t-0-15	t+0+1	t+0+15	t+0+30	t+0+45	t+0+65	t+0+80							
Nr.	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF	rCBF							
12	0,92	0,95	7	0,91	6	0,88	4	0,98	8	0,78	2	0,90	5	0,83	3	0,72	1
21	0,78	0,88	4	0,92	6	1,12	8	0,82	2	0,90	5	0,93	7	0,84	3	0,71	1
27	0,72	0,64	2	0,70	4	0,74	5	0,81	8	0,75	6,5	0,75	6,5	0,64	2	0,64	2
29	0,65	0,67	5,5	0,72	7	0,67	5,5	0,81	8	0,62	2	0,66	4	0,63	3	0,54	1
30	0,52	0,48	3	0,52	7	0,59	8	0,50	6	0,49	4,5	0,49	4,5	0,42	1	0,43	2
31	0,62	0,57	4	0,55	2,5	0,55	2,5	0,67	6	0,73	7	0,78	8	0,63	5	0,49	1
32	0,84	0,77	1	0,81	3,5	0,92	5	1,46	8	1,27	7	1,20	6	0,81	3,5	0,79	2
34	0,83	0,82	3	0,85	5	1,08	8	0,84	4	1,00	7	0,88	6	0,74	2	0,62	1
37	1,03	0,91	6	0,87	5	0,85	4	0,93	7	0,98	8	0,78	3	0,75	2	0,63	1
41	0,78	0,57	6	0,52	5	0,58	7	0,60	8	0,48	3,5	0,48	3,5	0,42	2	0,41	1
42	0,66	0,57	1	0,58	2	0,62	5	0,81	8	0,68	6	0,71	7	0,59	3	0,60	4
43	0,77	0,76	2	0,77	3	0,79	4,5	0,99	8	0,96	7	0,93	6	0,79	4,5	0,69	1
45	0,72	0,55	2	0,57	4	0,60	6,5	0,60	6,5	0,57	4	0,62	8	0,57	4	0,46	1
46	0,44	0,55	5,5	0,52	3,5	0,55	5,5	0,52	3,5	0,62	8	0,59	7	0,51	2	0,39	1
47	0,64	0,65	3	0,66	4	0,71	6,5	0,71	6,5	0,71	6,5	0,71	6,5	0,62	1	0,63	2
48	1,38	1,32	3	1,38	4	1,56	7	1,78	8	1,45	5	1,48	6	1,13	2	0,88	1
Σ rij			58	71,5		92		105,5		89		94		43		23	
x	0,77	0,73		0,74		0,80		0,86		0,81		0,81		0,68		0,60	
s	0,22	0,21		0,22		0,27		0,34		0,27		0,26		0,18		0,14	

rCBF: örtliche Hirndurchblutung in ml/g.min; t₀: Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion; rij: Rangzahl für den Meßwert des i-ten Tieres zum j-ten Zeitpunkt; $\bar{x}$: Mittelwert aller Meßwerte des gleichen Zeitpunkts; s: Standardabweichung

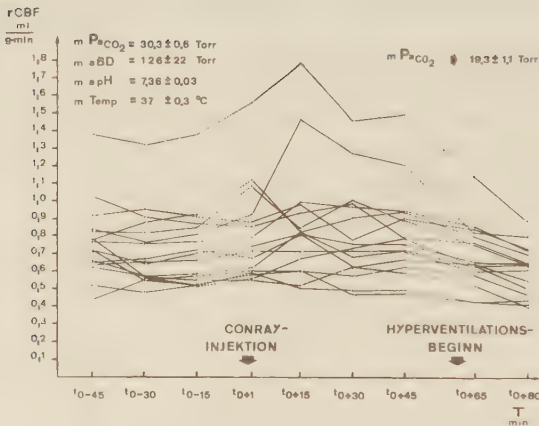


Abb. 4. Durchblutung nach Kontrastmittelinjektion und nach Hyperventilation. Der Anschaulichkeit halber werden die rCBF-Werte als Punktmessungen zum Zeitpunkt des Beginns jeder Durchblutungsmessung dargestellt. Tatsächlich gibt jeder rCBF-Meßwert die mittlere örtliche Hirnrindendurchblutung über 10 Minuten an (siehe auch Seite 10). Die rCBF-Messungen jedes Versuchstieres werden zu einem Kurvenzug verbunden, die gestrichelten Linien weisen auf die jeweilige Änderung der Versuchsbedingungen hin. Die über alle Versuche gemittelten Meßwerte der übrigen Parameter sind der nachfolgenden Tabelle 4 entnommen.

für V einen Wert von 59,667. V ist annähernd χ^2 -verteilt mit k-1 Freiheitsgraden. Der für V ermittelte Wert ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Multiplen Vergleiche (Tab.5) zeigen jedoch, daß signifikante rCBF-Änderungen erst unter Hypocapnie auftreten (siehe auch S.15). Die rCBF-Änderungen nach der Kontrastmittelinjektion unter Normocapnie sind nicht signifikant, obwohl eine Tendenz zur Durchblutungserhöhung erkennbar ist und eine "Wiedernormalisierung" der örtlichen Hirnrindendurchblutung einzutreten erscheint (Abb.5).

Tab.4. rCBF-Einflußgrößen

Vers. Nr.	mTemp. °C	maBD Torr	mapH Torr	mPaCO ₂ Torr
12	37,5	110	7,37	30,0
21	36,8	114	7,34	30,2
27	37,1	134	7,33	31,3
29	36,6	131	7,35	31,3
30	37,3	128	7,38	30,3
31	37,1	148	7,35	30,6
32	36,7	133	7,35	30,9
34	36,6	151	7,37	29,6
37	36,9	109	7,35	29,6
41	37,0	87	7,35	30,1
42	37,2	139	7,37	30,1
43	36,7	142	7,40	30,5
45	36,9	81	7,35	29,4
46	37,2	99	7,35	30,6
47	37,0	128	7,37	30,3
48	37,0	150	7,39	30,2
$\bar{x}$	37,0	126	7,36	30,3
$\pm s$	0,3	22	0,03	0,6

Die unter Normocapnie erfolgten Einzelmessungen der Rectaltemperatur (Temp.), des mittleren arteriellen Blutdrucks (maBD), des pH im arteriellen Blut (apH) und des arteriellen PCO₂, werden pro Versuch gemittelt. Aus diesen Werten wird für jeden Parameter ein für alle unter Normocapnie erfolgten Versuche repräsentativer Mittelwert ($\bar{x}$) mit Standardabweichung ($\pm s$) errechnet.

Tab. 5. Multiple Vergleiche nach WILCOXON und WILCOX:
Differenzen der Rangsummen zu den angegebenen Zeitpunkten.

	t ₀₋₁₅	t ₀₊₁	t ₀₊₁₅	t ₀₊₃₀	t ₀₊₄₅	t ₀₊₆₅	t ₀₊₈₀
t ₀₋₃₀	+13,5	+34	<u>+47,5</u>	+31	+36	-15	-35
t ₀₋₁₅		+20,5	+34	+17,5	+22,5	-28,5	<u>-48,5</u>
t _{0+ 1}			+13,5	-3	+2	<u>-49</u>	<u>-69</u>
t ₀₊₁₅				-16,5	-11,5	<u>-62,5</u>	<u>-82,5</u>
t ₀₊₃₀					+5	<u>-46</u>	<u>-66</u>
t ₀₊₄₅						<u>-51</u>	<u>-71</u>
t ₀₊₆₅							-20

Für $p < 0,01$ wird gefordert: $d > 48,9$, für $p < 0,05$ muß $d > 42$ sein. Werte, für die $p < 0,01$ ist, werden doppelt unterstrichen, Werte mit $p < 0,05$ einfach.

In gleicher Weise wie die Mittelwerte verändern sich auch die Variationskoeffizienten.

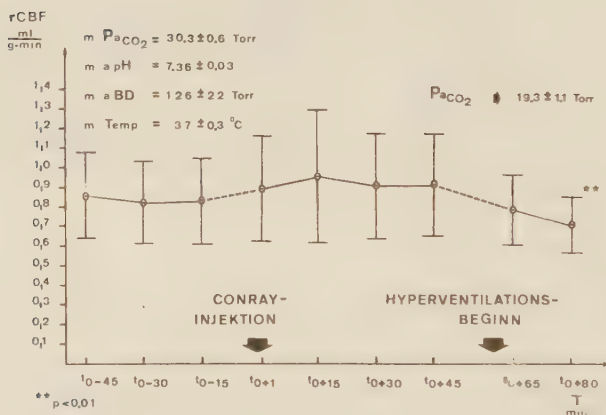


Abb.5. rCBF nach Kontrastmittelinjektion und nach Hyperventilation. Statt der in Abbildung 4 dargestellten Einzelmessungen wird das Durchblutungsverhalten anhand der rCBF-Mittelwerte und der Standardabweichungen gezeigt. Die über alle Versuche gemittelten Meßwerte der übrigen Parameter sind der Tabelle 4 entnommen.

2) rCBF nach Injektion von Methylglukaminjohthalamat unter Hypocapnie

Die Ergebnisse dieser Durchblutungsmessungen werden entsprechend den unter Normocapnie erhaltenen in der Abbildung 6 dargestellt, zugrunde liegen die Meßdaten der Tabelle 6.

Tab.6. rCBF nach Kontrastmittelinjektion unter Hypocapnie

Vers. Nr.	t ₀₊₄₅		t _{0'-35}		t _{0'-20}		t _{0'-10}		t _{0'+1}		t _{0'+10}		t _{0'+20}		t _{0'+30}	
	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}	rCBF	r _{ij}
24	1,38	8	1,19	6	0,99	3,5	0,99	3,5	0,83	2	1,25	7	1,12	5	0,82	1
26	1,02	8	0,92	7	0,81	3	0,82	4	0,79	2	0,83	5	0,86	6	0,77	1
29	0,66	5	0,63	4	0,54	2	0,51	1	0,59	3	0,67	6	0,83	8	0,74	7
31	0,78	7	0,63	5	0,49	2	0,48	1	0,87	8	0,74	6	0,61	4	0,56	3
32	1,20	8	0,81	5	0,79	3	0,80	4	0,93	7	0,82	6	0,73	1	0,77	2
34	0,88	8	0,74	7	0,62	6	0,59	4	0,45	1	0,53	1	0,58	3	0,60	5
35	0,87	7,5	0,65	2	0,68	3	0,73	5	0,60	1	0,69	4	0,87	7,5	0,80	6
36	1,11	8	0,71	3,5	0,79	7	0,74	5	0,51	1	0,66	2	0,71	3,5	0,77	6
37	0,78	8	0,75	7	0,63	5	0,65	6	0,60	1,5	0,61	3,5	0,61	3,5	0,60	1,5
40	0,93	8	0,80	7	0,71	3	0,77	5	0,68	1	0,78	6	0,72	4	0,69	2
41	0,48	7,5	0,42	4,5	0,41	2	0,42	4,5	0,48	7,5	0,47	6	0,41	2	0,41	2
42	0,71	7	0,59	4	0,60	5	0,57	3	0,62	6	0,73	8	0,56	1,5	0,56	1,5
43	0,93	8	0,79	6	0,69	1	0,74	3	0,73	2	0,77	5	0,76	4	0,83	7
47	0,71	8	0,62	1	0,63	2	0,65	4	0,68	6	0,64	3	0,70	7	0,67	5
48	1,48	8	1,13	7	0,88	5	0,81	2	0,86	4	0,90	6	0,84	3	0,79	1
Σr_{ij}	114		76		52,5		55		53		75,5		63		51	
$\bar{x}$	0,93		0,76		0,68		0,68		0,68		0,74		0,73		0,69	
$\pm s$	0,27		0,20		0,15		0,15		0,15		0,18		0,17		0,12	

rCBF: örtliche Rindendurchblutung in ml/g.min; r_{ij}:Rangzahl für den Meßwert des i-ten Tieres zum j-ten Zeitpunkt; $\bar{x}$: Mittelwert aller Meßwerte des gleichen Zeitpunktes; s: Standardabweichung.

Die Analyse der Abbildung 6 zeigt, daß die Durchblutungs-
werte - ähnlich wie unter Normocapnie - über einen weiten
Bereich streuen. 1 Minute nach der Kontrastmittelinjektion
ist das Durchblutungsverhalten sehr uneinheitlich. Die
Messungen 10 Minuten später lassen eine vorübergehende
Tendenz zur Durchblutungserhöhung erkennen.

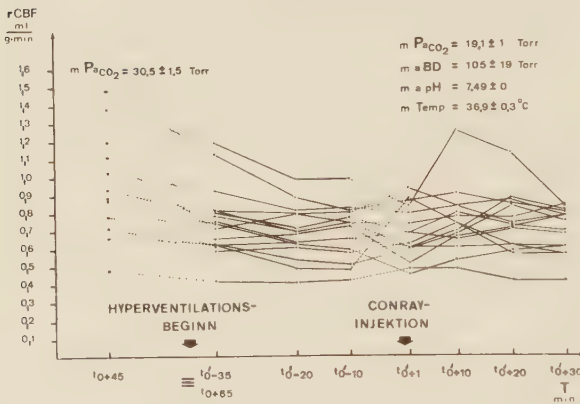


Abb.6. rCBF nach Kontrastmittelinjektion unter Hypocapnie. Die unter Hypocapnie erhaltenen rCBF-Werte werden wie in Abb. 4 dargestellt, die Mittelwerte der übrigen Parameter sind der unten aufgeführten Tabelle 7 entnommen. Zum Vergleich der Wirkungen von Kontrastmittel und Hypocapnie werden die rCBF-Ausgangswerte unter Normocapnie (zum Zeitpunkt t_0+45) in die Darstellung aufgenommen.

Wie schon unter Normocapnie weisen 10 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion diejenigen Tiere einen ausgeprägten Durchblutungsabfall auf, die auf die Injektion zunächst mit einem deutlichen Anstieg reagierten.

Im Rahmen der wie oben durchgeführten statistischen Auswertung ergibt die Rangvarianzanalyse für die unter Hypocapnie

Tab.7.rCBF-Einflußgrößen unter Hypocapnie

Vers. Nr.	Temp. °C	maBD Torr	mapH	mPaCO ₂ Torr
24	37,2	104	7,46	17,9
26	36,7	93	7,46	18,8
29	36,7	118	7,45	18,1
31	37,3	135	7,46	18,5
32	36,5	92	7,47	21,4
34	36,8	129	7,48	18,5
35	36,8	80	7,46	19,0
36	36,8	81	7,52	20,2
37	36,9	94	7,48	18,5
40	37,1	110	7,57	18,8
41	37,0	80	7,46	19,9
42	36,9	110	7,49	18,7
43	36,6	137	7,52	20,7
47	37,3	116	7,51	18,7
48	37,2	93	7,53	20,1
$\bar{x}$	36,9	105	7,49	19,1
t_s	0,3	19	0	1,0

Tab.8. Multiple Vergleiche nach WILCOXON und WILCOX: Differenzen der Rangsummen zu den angegebenen Zeitpunkten.

	t_{0+45}	t'_{0-35}	t'_{0-20}	t'_{0-10}	t'_{0+1}	t'_{0+10}	t'_{0+20}
t'_{0-35}		-38					
t'_{0-20}		<u>-61,5</u>	-23,5				
t'_{0-10}		<u>-59</u>	-23,5	+2,5			
t'_{0+1}		<u>-61</u>	-23	+0,5	-2		
t'_{0+10}		-38,5	-0,5	+23	+20,5	+22,5	
t'_{0+20}		<u>-51</u>	-13	+10,5	+8	+10	-12,5
t'_{0+30}		<u>-63</u>	-25	-1,5	-4	-2	-24,5
							-12

Für $p < 0,01$ wird gefordert: $d > 48,9$, für $p < 0,05$ muß $d > 42$ sein. Werte, für die $p < 0,01$ ist, werden doppelt unterstrichen.

erhaltenen rCBF-Werte bei $\Sigma R_j^2 = 39632$,
 $k = 8$ und
 $n = 15$ (s.s.15)

für V den Wert $V = 35,356$ ($p < 0,01$). Weiterhin geht aus Tabelle 8 hervor, daß sich die örtliche Hirnrindendurchblutung nach der unter Hypocapnie erfolgten Kontrastmittelinjektion nicht signifikant verändert.

Die Mittelwerte der Durchblutung unter Hypocapnie (Abb.7) verhalten sich 10 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion (t'_{0+10}) wie unter Normocapnie. Es kommt zu einer flüchtigen, nicht signifikanten Erhöhung der Durchblutung, der nach weiteren 10 Minuten (t'_{0+20}) wieder ein Abfall folgt.

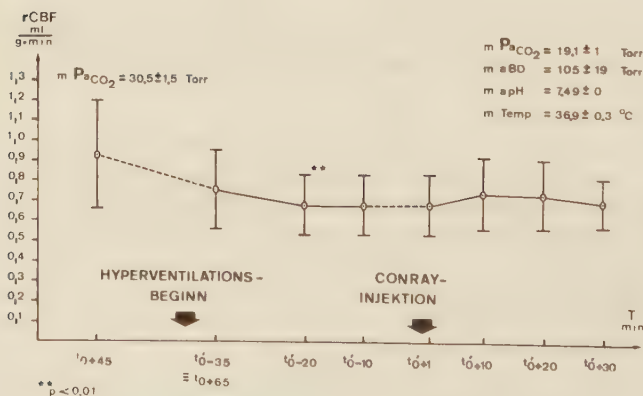


Abb.7. rCBF nach Kontrastmittelinjektion unter Hypocapnie. Entsprechend der Abbildung 5 werden die Mittelwerte der zu den angegebenen Zeitpunkten gemessenen Durchblutung mit Standardabweichungen dargestellt.

3. rCBF unter dem isolierten Einfluß der Hypocapnie

Der PaCO_2 wird 60 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion unter Normocapnie innerhalb 5 Minuten von 30,3 Torr auf 19,3 Torr (Abb. 4 und 5) gesenkt und durch fortdauernde konstante Hyperventilation auf den niedrigen Werten gehalten. Die Folge ist wie erwartet ein deutlicher Durchblutungsabfall (Abb. 4 und 5) von 0,81 ml/g.min (zum Zeitpunkt t_{0+45}) auf 0,60 ml/g.min (Tab. 3) 20 Minuten nach Beginn der Hyperventilation. Dieses Ergebnis ist signifikant ($p < 0,01$), wie aus Tabelle 5 hervorgeht.

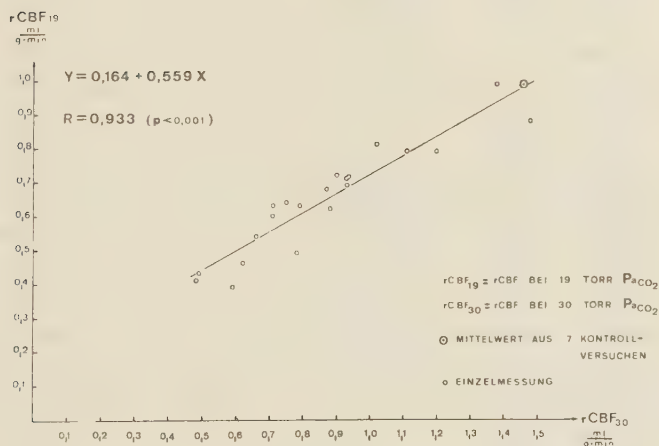


Abb. 8. Korrelation der Durchblutung unter Normo- und Hypocapnie. $rCBF_{30}$ = örtliche Hirnrindendurchblutung vor der Hyperventilation zum Zeitpunkt t_{0+45} , $rCBF_{19}$ wird 20 Minuten nach Beginn der Hyperventilation zum Zeitpunkt t'_{0-20} (oder, bezogen auf die in Normocapnie erfolgte Kontrastmittelinjektion: t_{0+80}) gemessen.

Die gleiche Feststellung trifft auch für die Versuche zu, in denen anschließend die Wirkung des Kontrastmittels unter

trastmittels unter Hypocapnie verfolgt wird⁺ (Abb.6 und 7, Tab.6 und 8).

Tab.9. PaCO_2 -Reaktivität. rCBF
in Normocapnie (t_{0+45}) und
Hypocapnie (t_{0+80}).

Vers. Nr.	Normocapnie		Hypocapnie	
	rCBF	PaCO_2	rCBF	PaCO_2
12	0,90	30,0	0,72	19,5
21	0,93	30,0	0,71	20,0
24	1,38	32,0	0,99	19,5
26	1,02	33,5	0,81	20,0
27	0,75	31,0	0,64	20,5
29	0,66	31,5	0,54	18,0
30	0,49	30,5	0,43	20,0
31	0,78	30,5	0,49	20,0
32	1,20	31,5	0,79	21,0
34	0,88	29,5	0,62	17,0
35	0,87	33,0	0,68	20,0
36	1,11	28,5	0,79	18,5
37	0,78	29,0	0,63	20,0
40	0,93	29,5	0,71	18,5
41	0,48	30,5	0,41	19,5
42	0,71	30,0	0,60	18,0
43	0,93	30,5	0,69	20,0
45	0,62	29,0	0,46	19,5
46	0,59	29,0	0,39	18,0
47	0,71	29,5	0,63	19,0
48	1,48	28,5	0,88	18,5
$\bar{x}$		30,3		19,3
$\pm s$		1,4		1,0

⁺ Bei 10 Tieren erfolgten sämtliche Messungen gemäß Versuchsplan (Abb.3) unter kontrollierten Bedingungen, bei weiteren 6 Tieren war dies nur bis 20 Minuten nach Beginn der Hyperventilation der Fall, so daß die folgenden Messungen nicht ausgewertet werden konnten. Aus dem gleichen Grund wurden bei anderen Tieren lediglich PaCO_2 -Reaktivität und Wirkung des Kontrastmittels unter² Hypocapnie verfolgt.

Die rCBF-Werte unter Normocapnie sind mit den in Hypocapnie gemessenen bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,933$ hochsignifikant ($p < 0,001$) korreliert (Abb.8). In anderen Worten, bei einer durchweg gleichen Erniedrigung des PaCO_2 von $30,3 \pm 1,4$ Torr auf $19,3 \pm 1,0$ Torr (Tab.9) ist das Ausmaß der durch die Hypocapnie bedingten Durchblutungserniedrigung offensichtlich von der Höhe der Ausgangsdurchblutung unter Normocapnie abhängig. Die Art der Abhängigkeit wird durch die errechnete und in Abbildung 8 dargestellte Regressionsgerade beschrieben. So bewirkt z.B. die oben angegebene PaCO_2 -Änderung bei einer Ausgangsdurchblutung von $0,5 \text{ ml/g.min}$ einen Abfall der Durchblutung um 10%, während bei einer Ausgangsdurchblutung von $1,4 \text{ ml/g.min}$ die Erniedrigung der Durchblutung für die gleiche PaCO_2 -Änderung 34% betragen würde.

Zur Prüfung der Frage, ob eine Injektion von Methylglukaminjohthalamat die Reaktivität der Hirngefäße auf Hypocapnie verändert, werden bei 5 Tieren die rCBF-Veränderungen bei vergleichbarer Hypocapnie gemessen, ohne daß eine Kontrastmittelinjektion vorausging. Dabei ergibt eine PaCO_2 -Veränderung von $31,4 \pm 2,6$ Torr auf $19,0 \pm 2,6$ Torr einen rCBF-Abfall von $1,46 \pm 0,26 \text{ ml/g.min}$ auf $0,99 \pm 0,24 \text{ ml/g.min}$. Die korrelierenden rCBF-Mittelwerte werden ebenfalls in die graphische Darstellung der Abbildung 8 eingezeichnet. Das Ergebnis läßt darauf schließen, daß die Gefäßreaktivität durch die Kontrastmittelinjektion nicht verändert wird.

B. Blutdruckverhalten

Wie in Abbildung 9 dargestellt, ruft die Kontrastmittelinjektion in Normocapnie keine Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks hervor. Unter der Einwirkung der Hypocapnie tritt eine leichte Blutdrucksenkung ein. Die unter Hypocapnie erfolgte Kontrastmittelinjektion verursacht eine nicht signifikante Blutdruckzunahme.

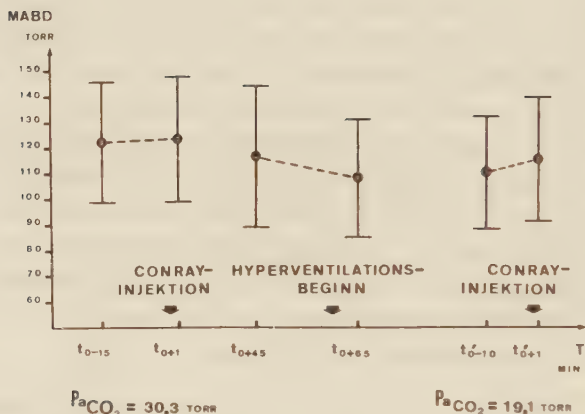


Abb.9. Blutdruckverhalten. Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks (MABD) nach den Änderungen der Versuchsbedingungen (Kontrastmittelinjektionen und Hyperventilation).

IV. Diskussion

=====

Kontrolle der Parameter

Für die Beurteilung der Wirkung von Methylglukaminjohthalamat auf die örtliche Hirnrindendurchblutung war es wichtig, MABD und P_{aCO_2} weitgehend konstant zu halten (Tab.4 und 7). Die Kontrastmittelinjektion selbst wurde zur Vermeidung der mit der Injektion verbundenen Veränderungen (NILSSON 59) langsam und ohne nennenswerten Druck

durchgeführt.

Der in den vorliegenden Versuchen ermittelte Ausgangswert von $0,74 \pm 0,22$ ml/g.min (Tab.3) stimmt mit den in der Literatur enthaltenen Hirndurchblutungswerten für die narkotisierte Katze gut überein, wie aus Tabelle 10 hervorgeht.

Tab.10. Hirndurchblutungswerte der narkotisierten Katze.

Autoren	rCBF (ml/g.min)
BROCK et al.(7)	0,65
HEIPERTZ (30)	0,70
KETY (45)	0,70
SOKOLOFF (74)	$0,65 \pm 0,07$
	$0,77 \pm 0,09$

Kontrastmittelwirkung

1) Beeinflussung der Hirndurchblutung

Auf die Uneinheitlichkeit des Durchblutungsverhaltens nach einer Kontrastmittelinjektion unter Normocapnie wiesen bereits KAGSTRÖM et al.(41), HUBER und HANDS (35), JEPPSSON und OLIN (40) hin. KOPA et al. (46) erhielten während der cerebralen Angiographie Durchblutungswerte, die in 13 von 22 Fällen im Rahmen der Fehlerbreite der Methode lagen. In den übrigen Fällen schien der Hirnkreislauf nach der Kontrastmittelinjektion - wie die Autoren wörtlich schreiben - "irgendwie" geändert. Auch auf die hirnelektrische Aktivität üben die Kontrastmittel der cerebralen Angiographie unterschiedliche Wirkungen aus (INGVAR und SÖDERBERG 36, GREITZ und WEISS 21). Für die in den vorliegenden Versuchen beobachteten Schwankungen der örtlichen Hirnrindendurchblutung nach der Injektion von Methylglukaminjohthalamat lassen sich u.a. folgende Ursachen anführen.

- a) Das Hirngefäßsystem der Katze weist zahlreiche anatomische Varianten auf.
- b) Die unterschiedlich hohe Kontrolldurchblutung - möglicherweise hervorgerufen durch einen verschiedenen hohen Pentobarbital-Spiegel im Serum (siehe die Ergebnisse von SOKOLOFF 74) - hatte einen Einfluß auf die Stärke der Durchblutung, die nach der Injektion von Methylglukaminjothalamat gemessen wurde.

Die individuellen Variationen der verschiedenen Faktoren, die die örtliche Hirnrindendurchblutung beeinflussen, werden an der in den Abbildungen 4 bis 7 erkennbaren Streuung der rCBF-Werte deutlich - insbesondere innerhalb des Zeitraums von ca. 1 Minute bis ca. 40 Minuten nach ersten und 30 Minuten nach der zweiten Kontrastmittelinjektion. Diese Streuung ist weder in den Kontrollwerten noch in den Kurvenzügen vorhanden, die unmittelbar nach Beginn der Hypocapnie erhalten werden. Sie findet ihren Ausdruck auch (besonders nach der Kontrastmittelinjektion in Normocapnie) in der weiter oben beschriebenen Zunahme der Variationskoeffizienten. Unter Hypocapnie weichen besonders die Durchblutungswerte t'_{0+1} im Durchschnitt um 18% vom letzten Kontrollwert ab. Dabei zeigen von 15 Tieren 7 eine rCBF-Erhöhung von im Mittel 21% und 8 Tiere eine Verminderung um durchschnittlich 14,5%.

2) Beeinflussung des Blutdrucks

Der mittlere arterielle Blutdruck blieb in der vorliegenden Versuchsserie durch die Injektion von Methylglukaminjothalamat unbeeinflusst. Eine von anderen Autoren beschriebene, andauernde Hypertension nach Injektion von jodhaltigen Kontrastmitteln in die A. carotis von Kaninchen (HOLLAND et al. 34) konnte sowohl unter Normo- als auch unter Hypocapnie nicht beobachtet werden.

Hypocapnie-Wirkung

Die Ergebnisse zahlreicher Untersucher deuten darauf hin, daß die Hirndurchblutung innerhalb eines bestimmten Bereiches vom arteriellen PaCO_2 linear abhängig ist. Dieser Bereich wird für verschiedene Versuchstiere und für den Menschen nicht ganz einheitlich angegeben (FLOHR et al. 16, HÄGGENDAL und JOHANSSON 24, HARPER 27, MILLER et al. 57, REIVICH 65). Insgesamt wird für die Funktion $\text{CBF} = f(\text{PaCO}_2)$ ein sigmoidförmiger Verlauf angegeben. Dies bedeutet u.a., daß sowohl extreme Hypo- wie Hypercapnie keine starken CBF-Änderungen mehr bewirken. Was die Hypocapnie betrifft, so scheint sich auf Grund der Vasokonstriktion eine Hypoxydase zu entwickeln. Aus dem hierdurch gesteigerten anaeroben Stoffwechsel entstehen vasodilatatorisch wirkende Metaboliten, die dem hypocapniebedingten vasokonstriktorischen Reiz entgegenwirken, so daß eine weitere Verminderung des PaCO_2 keine Durchblutungserniedrigung mehr bewirkt (GRANHOLM et al. 19, HÄGGENDAL und WINSÖ 25, NOEL und SCHNEIDER 60, REIVICH et al. 66).

In der vorliegenden Arbeit wurde davon ausgegangen, daß die Hirnrindendurchblutung der Katze vom PaCO_2 zwischen 20 und 30 Torr linear abhängt. Diese Annahme stützt sich insbesondere auf die von FLOHR et al. (16) mitgeteilten Ergebnisse. Die Tatsache, daß trotz vergleichbarer Bedingungen rCBF bzw. CBF-Werte unter Hypocapnie bei den verschiedenen Tieren individuell stark variieren, wurde auch von anderen Autoren beschrieben: HÄGGENDAL und JOHANSSON (24) beobachteten beim Hund nach einer PaCO_2 -Senkung von 26 bis 17 Torr einen rCBF -Abfall von 25%. HARPER (27) beschrieb einen rCBF -Abfall von 25% nach einer PaCO_2 -Senkung von 40 auf 30 Torr, nach einer PaCO_2 -Erniedrigung von 30 auf 20 Torr, jedoch einen nur 18% igen rCBF -Abfall. Eine noch geringere Durchblutungserniedrigung ("kaum" 10% bei PaCO_2 -Senkung von 30 auf 20 Torr) fanden MILLER et al. (57)

PLUM et al. (62) geben für den Hund einen Bereich von 20 bis 60 % an, in dem der rCBF-Abfall variiert, wenn der PaCO_2 von 40 auf 14 Torr gesenkt wird. Eine geringere Streubreite beobachteten McDOWALL und HARPER (56) beim Affen, bei dem die Gesamthirndurchblutung um 40 bis 50 % abnahm, wenn der PaCO_2 von 40 auf 20 Torr verringert wurde.

Bereits FLOHR et al. (16) führten die von ihnen beobachteten Unterschiede der PaCO_2 -Reaktivität verschiedener Strukturen des ZNS auf die jeweils unterschiedliche Ausgangsdurchblutung zurück. In der vorliegenden Arbeit wird nachgewiesen, daß das Ausmaß des durch definierte Hypocapnie verursachten Durchblutungsabfalls von der Höhe der jeweiligen Ausgangsdurchblutung abhängt. Dies gilt jedenfalls für den PaCO_2 -Bereich von 30 bis 19 Torr.

Die in dieser Arbeit aufgedeckte Beziehung zwischen der Höhe der Ausgangsdurchblutung und der hypocapniebedingten rCBF-Höhe muß Zweifel an der Berechtigung aufkommen lassen, rCBF-Änderungen isoliert als Funktion des PaCO_2 graphisch darzustellen, wie es andere Autoren getan haben (HÄGGENDAL und JOHANSSON 24, HARPER 27, MILLER et al. 57). Zwar heben sie die starke Streuung der Meßwerte hervor, geben jedoch die weiter oben schon erwähnte sigmoidförmige Kurve als repräsentativ für sämtliche Meßwerte an. Ein solches Verfahren wäre nach den eigenen Ergebnissen nur dann berechtigt, wenn alle Versuchstiere bei genau definierter Normocapnie eine annähernd gleiche Hirndurchblutung aufweisen und außerdem die Narkosebedingungen konstant bleiben. Eine die tatsächlichen Verhältnisse berücksichtigende graphische Darstellung sollte daher besser in ein dreidimensionales Koordinatensystem eingetragen werden, in dem die relative Durchblutungsänderung von der jeweiligen Ausgangsdurchblutung und dem PaCO_2 (als unabhängig Veränderlichen) bestimmt wird.

Klinische Verwertung der Ergebnisse

Ausgangsziel dieser Arbeit war es, am Tiermodell zu prüfen, ob durch die intracarotideale Injektion eines jodierten Kontrastmittels nennenswerte Veränderungen der Hirnrindendurchblutung hervorgerufen werden. Zudem sollte festgestellt werden (a), ob eine vorausgegangene Kontrastmittelinjektion die Reaktivität der Hirngefäße auf Hypocapnie beeinflußt und ob sich (b) unter Hypocapnie die Kontrastmittelwirkung auf die Hirngefäße von derjenigen unterscheidet, die in Normocapnie zu beobachten ist.

Dabei konnte festgestellt werden, daß selbst bei Injektion einer Kontrastmitteldosis, die - umgerechnet - 16 mal größer ist als die klinisch angewandte, weder in Normocapnie noch in Hypocapnie eine signifikante Änderung der Hirnrindendurchblutung erfolgt, die auf eine Kontrastmittelwirkung zurückgeführt werden könnte.

Die Reaktionsfähigkeit der Hirnrindengefäße auf Hypocapnie wird durch die Kontrastmittelinjektion in der hier angewandten Dosierung nicht beeinflußt. Es wird dabei deutlich, daß die Reaktivität der Hirnrindengefäße auf Hypocapnie vom Ausgangszustand dieser Gefäße zum Zeitpunkt abhängt, zu dem die Senkung des PaCO_2 induziert wird. Der Einfluß der Ausgangssituation muß somit bei Untersuchungen dieser Art stets berücksichtigt werden und könnte die diskrepanten Befunde im experimentellen und klinischen Schrifttum erklären.

V. Zusammenfassung

=====

A) Mit der ⁸⁵Krypton-G-Clearance-Methode wird ein bei der

cerebralen Angiographie vielfach verwendetes jodiertes Röntgenkontrastmittel, Methylglukaminjohthalamat (Conray-60) hinsichtlich seiner Wirkung auf die örtliche Hirnrindendurchblutung der Katze wie folgt untersucht:

1. Welchen Einfluß hat die intracarotideale Kontrastmittelinjektion auf die örtliche Hirnrindendurchblutung in Normocapnie?
2. Wie ändert sich nach einmaliger Kontrastmittelinjektion in den Hirnkreislauf die Reaktionsfähigkeit der Hirngefäße auf Hypocapnie?
3. Welchen Einfluß hat die Kontrastmittelinjektion in den Hirnkreislauf auf die Hirnrindendurchblutung, wenn das Kontrastmittel unter Hypocapnie injiziert wird?

ad 1. Bei einer Dosis, die etwa dem 16-fachen der bei der (klinischen) cerebralen Angiographie üblichen entspricht, läßt sich über einen Zeitraum von 1 Minute bis ca. 40 bis 50 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion keine statistisch signifikante Durchblutungsänderung nachweisen. Das Verhalten der örtlichen Hirnrindendurchblutung ist uneinheitlich. Die Gründe dafür werden diskutiert.

ad 2. Es wird festgestellt, daß eine vorausgegangene Kontrastmittelinjektion die PaCO_2 -Reaktivität der Hirngefäße nicht beeinflusst.

ad 3. Wenn die Kontrastmittelinjektion unter konstanter Hypocapnie durchgeführt wird, zeigen sich hinsichtlich der Ergebnisse unter Normocapnie nur geringe qualitative und quantitative Unterschiede. Signifikante Durchblutungsänderungen können auch hier nicht nachgewiesen werden.

B) Als Folge einer definierten Senkung des PaCO_2 von 30 auf 19 Torr wird eine statistisch signifikante ($p < 0,01$) Änderung der örtlichen Hirnrindendurchblutung der Katze nachgewiesen.

C) Bei der Quantifizierung der Hypocapniewirkung ergibt sich statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$), daß bei einer konstanten Erniedrigung des PaCO_2 das Ausmaß der Durchblutungsänderung von der Höhe der Ausgangsdurchblutung abhängt.

Auf Grund dieser Beobachtungen wird der Aussagewert anderer experimenteller und klinischer Arbeiten über den Einfluß des PaCO_2 auf die Hirnrindendurchblutung diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

=====

- (1) Agnoli, A.: Adaptation of CBF during induced chronic normoxic respiratory acidosis
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl.102 (1968),
VIII:D
- (2) Appleby, A., G.L.Gryspeerd: Controlled trial of certain contrast media in cerebral angiography
Acta radiol.(Diagn.) (Stockh.) 5 (1966), 91-99
- (3) Betz, E., V.Pickerodt, A.Weidner: Respiratory alkalosis: effect on CBF, PO_2 and acid/base relations in cerebral cortex ² with a note on watercontent
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl.102 (1968)
IV:D
- (4) Blösch, R.: Das Säure-Basengleichgewicht der Katze und seine Veränderungen durch die Narkose und künstliche Beatmung im akuten neurophysiologischen Experiment
Z.Biol.116 (1969), 314-320
- (5) Bloor, B.M., F.R.Wrenn, G.Margolis: Effect of intra-carotid iodopyracet (Diodrast) upon cerebral blood flow
Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.) 71 (1954) 358-367
- (6) Brock, M.: Regional cerebral blood flow changes following local brain compression in the cat
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl.102 (1968),
XIV:A
- (7) Brock, M., D.H.Ingvar, C.W.Sem Jacobsen: Regional blood flow in deep structures of the brain measured in acute cat experiments by means of a new beta-sensitive semiconductor needle detector
Exp.Brain Res. 4 (1967), 126-137
- (8) Broman, T., O.Olsson: Experimental study of contrast media for cerebral angiography with reference to possible injurious effects on the cerebral blood vessels
Acta radiol.(Stockh.) 31 (1949), 321-334
- (9) Browne, K.M., W.E.Stern: Experimental observations concerning cerebral angiography
Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.) 71 (1954)
477-487
- (10) Carlyle, A., J.Grayson: Factors involved in the control of cerebral blood flow
J.Physiol.(Lond.) 133 (1956), 10-30
- (11) De Nosaquo, N.: Reactions to contrast media
Radiology 91 (1968), 92-95

- (12) Ekström-Jodal, B., E. Häggendal, N.J. Nilsson:
Comments on the inert gas elimination method
for the determination of cerebral blood flow
In: Cerebral blood flow. Clinical and experi-
mental results. Hrsg.v. M.Brock, C.Fieschi,
D.H. Ingvar, N.A. Lassen und K.Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York (1969), 4-7
- (13) Fink, B.R., M.Schoolman: Arterial blood acidbase
balance in unrestrained waking cats
Proc.soc.exp.Biol.(New York) 112 (1963), 328-330
- (14) Fischer, H.W., J.W.Eckstein: Comparison of cerebral
angiographic contrast media by their
circulatory effects
Amer.J.Roentgenol. 86 (1961), 166-176
- (15) Fischer, H.W.: Hemodynamic reactions to angiographic
media - a survey and commentary
Radiology 91 (1968), 66-73
- (16) Flohr, H.W., M.Brock, R.Christ, R.Heipertz, W.Püll:
Segmental differences in PaCO_2 -Reactivity of
blood flow within the central nervous system
In: Cerebral blood flow. Clinical and experi-
mental results. Hrsg.v. M.Brock, C.Fieschi,
D.H.Ingvar, N.A.Lassen und K.Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York (1969), 86-87
- (17) Fog, M.: The relationship between the blood pressure
and the tonic regulation of the pial arteries
J.Neurol.Psychiat. (Chic.) 1 (1938), 187-196
- (18) Freeman, J.: Elimination of brain cortical blood flow
autoregulation following hypoxia
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl. 102 (1968), V:E
- (19) Granholm, L., L.Lukjanova, B.K.Siesjö: Evidence of
cerebral hypoxia in pronounced hyperventilation
Scand.J.clin.lab.Invest.Suppl. 102 (1968)
IV:C
- (20) Granholm, L., B.K.Siesjö: Lactate and pyruvate concen-
trations in blood, cerebrospinal fluid and brain
tissue of the cat
Acta physiol.scand. 70 (1967), 255-256
- (21) Greitz, T., S.Weiss: EEG und ECG in cerebral angiography
with sodium diatrizoate (Hypaque) and methyl-
glukamine diatrizoate (Mikon)
Acta radiol. (Stockh.) 52 (1959), 145-148
- (22) Gurdjian, E.S., L.M.Thomas: Human pial circulation
Arch.Neurol. (Chic.) 5 (1961), 111-118
- (23) Häggendal, E.: Effects of some vasoactive drugs on the
vessels of cerebral grey matter in the dog
Acta physiol.scand. 66 (1965), 55-59

- (24) Häggendal, E., B. Johansson: Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs
Acta physiol.scand. 66 (1965), 27-53
- (25) Häggendal, E., I. Winsö: Influence of hypoxia on the response of CBF to hypocapnia
In: Cerebral blood flow. Clinical and experimental results. Hrsg.v. M.Brock, C.Fieschi, D.H. Ingvar, N.A.Lassen und K.Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York (1969), 70-74
- (26) Harper, A.M., R.A.Bell: The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 26 (1963), 341-349
- (27) Harper, A.M.: The interrelationship between apCO_2 and blood pressure in the regulation of blood flow through the cerebral cortex
Acta neurol.scand.Suppl.14 (1965), 94-103
- (28) Harper, A.M., D.G. McDowall: The relationship between regional cerebral blood flow and the extracellular pH of the brain
Scand.J.clin.lab.Invest.Suppl. 102 (1968) VIII:G
- (29) Hedlund, S., G.Nylin, O.Regenström: The behaviour of the cerebral circulation during muscular exercise
Acta physiol.scand. 54 (1962), 316-322
- (30) Heipertz, R.: Unveröffentlichte Untersuchungen
Mainz, (1968)
- (31) Hilal, S.K.: Hemodynamic responses in the cerebral vessels to angiographic contrast media
Acta radiol. (Diagn.) (Stockh.) 5 (1966) 211-231
- (32) Hinck, V.C., C.T.Dotter: Cerebral angiography with 60 per cent Conray
J.Neurosurg. 19 (1962), 312-313
- (33) Høedt-Rasmussen, K., E.Sveinsdottir, N.A.Lassen: Regional cerebral blood flow in man determined by intraarterial injection of radioactive inert gas
Circulat.Res. 18 (1966), 237-247
- (34) Holland, R.C., J.W. Sundsten, C.H.Sawyer: Effects of intracarotid injections of hypertonic solutions on arterial pressure in the rabbit
Circulat.Res. 7 (1959), 712-721
- (35) Huber, P., J.Hands: Der Einfluß von Kontrastmitteln auf Hirngefäße und Hirndurchblutung
Schweiz.Arch.Neurol. 97 (1966), 282-296

- (36) Ingvar, D.H., U.Söderberg: Cerebral vasomotor tone and EEG during injections of Umbradil. Experimental study of a new method
Acta radiol. (Stockh.) 47 (1957), 185-191
- (37) Ingvar, D.H., N.A.Lassen: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton 85
Acta physiol.scand. 54 (1962), 325-338
- (38) Ingvar, D.H., C.Lyons: Diskussionsbemerkung in: Der Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. Kongreßband des II.Salzburger Symposions. Hrsg.v. H.Berta, O.Eichhorn. Wien (1964), 70, 384
- (39) James, I.M., R.A.Millar, M.J.Purves: Extrinsic neural activity and the control of cerebral blood flow. Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl.102 (1968), VI:E
- (40) Jeppson, P.G., T.Olin: Neurotoxicity of roentgen contrast media - study of the blood brain barrier in the rabbit following selective injection of contrast media into the internal carotid artery
Acta radiol. (Diagn.) (Stockh.) 10 (1970), 17-34
- (41) Kagström, K., P.Lindgren, G.Törnell: Changes in cerebral circulation during carotid angiography with sodium acetrizoate (Triurol) and sodium diatrizoate (Hypaque). An experimental study.
Acta radiol. (Stockh.) 50 (1958), 151-159
- (42) Kagström K., P.Lindgren, G.Törnell: Circulatory disturbances during cerebral angiography. An experimental evaluation of certain contrast media. Acta radiol.(Stockh.) 54 (1960), 3-16
- (43) Kety, S.S., C.F.Schmidt: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and oxygen consumption of normal young men.
J.clin.Invest. 27 (1948), 484-492
- (44) Kety, S.S.: Observations of the validity of a two compartmental model of the cerebral circulation
Acta neurol.scand. Suppl. 14 (1965), 85-87
- (45) Kety, S.S.: Measurement of local circulation within the brain by means of inert diffusible tracers, examination of the theory, assumptions and possible sources of error
Acta neurol.scand. Suppl. 14 (1965), 20-23
- (46) Kopa, J., F.Gallyas, J.Szanto: Änderungen des Hirnkreislaufes während der Carotis-Angiographie beim Menschen
Acta neurochir.(Wien) 19 (1968), 248-260

- (47) Lambertsen, C.J., S.J.G. Semple, M.G. Smyth, R. Gelfand:
pH and pCO₂ as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control.
J. appl. Physiol. 16 (1961), 473-484
- (48) Lassen, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man
Physiol. Rev. 39 (1959), 183-238
- (49) Lassen, N.A., D.H. Ingvar: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton 85
Experientia (Basel) 17 (1961), 42-50
- (50) Lassen, N.A.: Blood flow of the cerebral cortex calculated from 85Krypton-Beta-Clearance recorded over the exposed surface, evidence of inhomogeneity of flow
Acta neurol. scand. Suppl. 14 (1965), 24-28
- (51) Lassen, N.A.: Neurogenic control of CBF
Scand. J. clin. lab. Invest. Suppl. 102 (1968), VI:F
- (52) Lindgren, P., G. Törnell: Blood circulation during and after peripheral arteriography. Experimental study of the effects of Triurol (sodium acetrizoate) and Hypaque (sodium diatrizoate)
Acta radiol. (Stockh.) 49 (1958), 425-433
- (53) Lindgren, P., G. Törnell: An analysis of the blood pressure and heart rate responses during carotid angiography with sodium acetrizoate
Acta radiol. (Stockh.) 50 (1958), 160-172
- (54) Lundervold, A., A. Engeset: Polygraphic recordings during cerebral angiography
Acta radiol. (Diagn.) (Stockh.) 5 (1966) 368-380
- (55) Lynch, P.R., G.J. Harrington, C.M. Michie: Cardio-vascular reflexes associated with cerebral angiography
Invest. Radiol. 4 (1969), 156-160
- (56) Mc Dowall, D.G., A.M. Harper: CBF and CSF pH in the monkey during prolonged hypocapnia
Scand. J. clin. lab. Invest. Suppl. 102 (1968), VIII:E.
- (57) Miller, J.D., W. Fitch, B.D. Cameron: Regional cerebral blood flow measurement in the presence of raised intracranial pressure:
A comparison between thermal and Krypton 85 Beta-Clearance
J. Surg. Res. 9 (1969), 399-407

- (58) Nelson, E., N. Rennels: Electron microscopic studies on intracranial vascular nerves in the cat
Scand.J.clin.lab.Invest.Suppl. 102 (1968), VI:A
- (59) Nilsson, N.J.P.: Oximetry
Physiol.Rev. 40 (1961), 1-7
- (60) Noel, W., M. Schneider: Über die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 247 (1944), 514-519
- (61) Nylin, G., S. Hedlund, O. Regenström: Studies of the cerebral circulation with labeled erythrocytes in healthy man
Circulat.Res. 9 (1961), 664-674
- (62) Plum, F., J.B. Posner, D. Zee: The relationship of cerebral blood flow to CO_2 tension in the blood and pH in the CSF, respectively
Scand.J.clin.lab.Invest.Suppl. 102 (1968), VIII:F
- (63) Rapela, C.E., H.D. Green: Autoregulation of canine cerebral blood flow
Circulat.Res. 15 (1964), 205-212
- (64) Raynar, R.B., G. Ross: Arteriography and vasospasm. The effects of intracarotid contrast media on vasospasm
J.Neurosurg. 17 (1960), 1055-1061
- (65) Reivich, M.: Arterial pCO_2 and cerebral hemodynamics
Amer.J.Physiol. 206² (1964), 23-39
- (66) Reivich, M., J. Dickson, J. Clark, M. Hedden, C.J. Lambertsen: Role of hypoxia in cerebral circulatory on metabolic changes during hypocarbia in man: studies in hyperbaric milieu
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl. 102 (1968), IV:B
- (67) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Berlin, Heidelberg, New York (1968)
- (68) Schmidt, H.W.: The behaviour of the pial vessels during and after the intracarotid injection of roentgen contrast media
Acta radiol. (Stockh.) 44 (1955), 100-108
- (69) Severinghaus, J.W., N.A. Lassen: Cerebral blood flow control by arterial and not by tissue pCO_2 as evidenced from CBF changes after step hypocapnia
Scand.J.clin.lab.Invest.Suppl. 102 (1968), VII:B
- (70) Shalit, N.M., O.M. Reinmuth, S. Shimojyo, P. Scheinberg: Reaction to pCO_2 -changes in arteficial perfusion of a cerebral artery
Scand.J.clin.lab.Invest. Suppl. 102 (1968), VII:E

- (71) Sklar, F.H., E.F. Burke, Jr., T.W. Langfitt: Cerebral blood volume: Values obtained with ^{51}Cr labeled red blood cells and RISA
J. appl. Physiol. 24 (1968), 79-82
- (72) Sørensen, S.C.: Arterial pCO_2 in cats calculated from gas tensions in subcutaneous pockets
Resp. Physiol. 3 (1967), 261-265
- (73) Sokoloff, L.: The action of drugs on the cerebral circulation
Pharmacol. Rev. 11 (1959), 1-9
- (74) Sokoloff, L.: Control of cerebral blood flow: The effect of anaesthetic agents. In: Uptake and distribution of anaesthetic agents. Hrsg. v. E.M. Papper, R.J. Kitz
New York, Toronto, London (1963), 140-157
- (75) Tönnis, W., W. Schiefer: Zirkulationsstörungen des Gehirns im Serienangiogramm
Berlin, Göttingen, Heidelberg (1959)
- (76) Wüllenweber, R.: Observations concerning autoregulation of cerebral flow in man
Acta neurol. scand. Suppl. 14 (1965), 111-115
- (77) Wüllenweber, R., U. Gött, J. Szanto: Beobachtungen zur Regulation der Hirndurchblutung
Acta neurochir. (Wien) 16 (1967), 138-140
- (78) Zvetnow, N.: CBF autoregulation to blood pressure and intracranial pressure variations
Scand. J. clin. lab. Invest. Suppl. 102 (1968), V:A

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr.med.K.Schürmann für die Überlassung des Themas. Für die Einführung in das Gebiet der Hirndurchblutungsbestimmung und für seine hilfreichen Hinweise bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit danke ich Herrn Dr.med.M.Brock. Bei der Lösung der statistischen Probleme fand ich wertvolle Unterstützung bei Herrn Dr.med.J.Michaelis.

LEBENS LAUF

Am 21.1.1944 bin ich als ältestes von vier Kindern in Gleiwitz geboren. Meine Eltern verließen ihren Wohnsitz im Winter 1945 und fanden in Harsefeld (Kreis Stade) eine neue Existenz.

Nach der Grundschulzeit vom Frühjahr 1950 bis Anfang 1954 kam ich auf das Knaben-Gymnasium in Stade und besuchte im folgenden, durch Umzüge der Familie bedingt, die Oberschule in Landsberg/Lech, Memmingen/Allgäu, wieder Stade/Elbe und schließlich Jever/Friesland. Hier beendete ich meine Oberschulzeit nach neun Jahren mit dem Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges.

Vom April 1963 an leistete ich eine freiwillige zweijährige Militärdienstzeit ab. Mit dem Medizinstudium begann ich im Mai 1965 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im Februar 1966 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1967 die ärztliche. Während meines klinischen Studiums, ebenfalls an der Mainzer Medizinischen Fakultät, heiratete ich im Oktober 1968 in Mill (Nord-Brabant, Niederlande). Im Dezember 1968 begann ich mit der vorliegenden Arbeit. Am 16. Dezember 1970 bestand ich das Staatsexamen, war von Januar bis Mai 1971 als Medizinalassistent im Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Bundeswehr in Mainz tätig und leistete zur Zeit den vorgeschriebenen chirurgischen Teil der Medizinalassistentenzeit an der Chirurgischen Universitätsklinik der Johannes Gutenberg-Universität ab.

